

PRESSEMITTEILUNG

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund

Pressemitteilung

3. Juni 2015

Blaupause für die Stammzellendifferenzierung von Leberzellen

Die Forschung mit Stammzellen wird immer wichtiger, denn Stammzellen können sich in jede beliebige Körperzelle verwandeln – und daher beispielweise der Therapie von Organschäden oder als Alternative zu Tierversuchen dienen. Eine wesentliche Forschungsfrage aktuell ist: Wie sehr gleichen die weiterentwickelten Stammzellen schon ihren echten Vorbildern, z. B. Leberzellen? Wissenschaftler am IfADo – Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund haben in Kooperation mit Partnern aus ganz Europa eine Methode entwickelt, die auf Basis von Genanalysen und mittels mathematischer Modelle verschiedene Zelltypen systematisch miteinander vergleichbar macht.

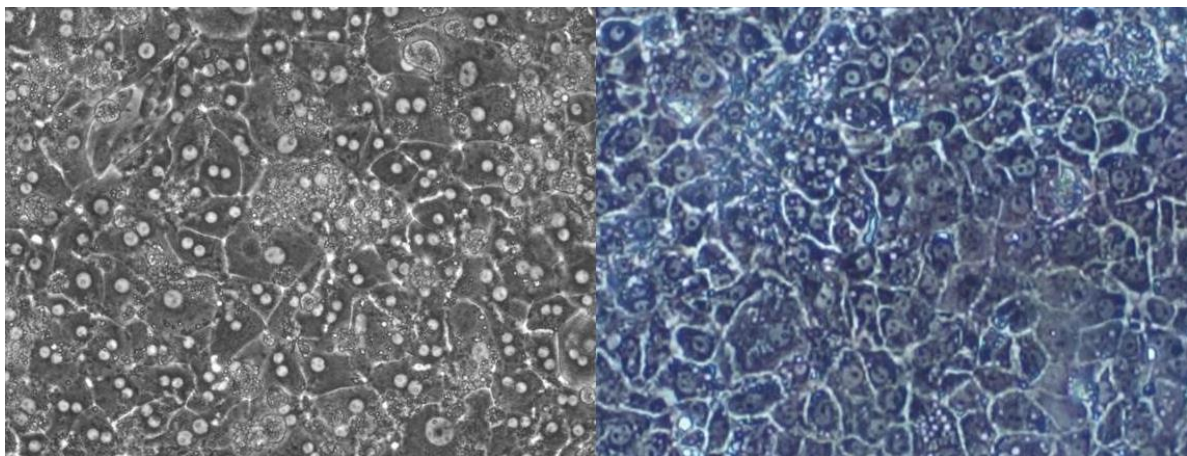
Die Leber hat die herausragende Fähigkeit, sich selbst zu reparieren. Bei schweren Leberschäden wird dieser körpereigene Mechanismus allerdings nur eingeschränkt oder gar nicht ausgeführt. Einzige Lösung bislang: Eine Organtransplantation, die oft zu spät erfolgt und mit hohen Gefahren und Kosten einhergeht. Eine Alternative, an der Forscher rund um den Globus arbeiten ist die Stammzelltherapie. Solche Stammzellen haben die Eigenschaft, sich in jede Zelle des menschlichen Körpers entwickeln zu können – in Haut-, Nerven- oder Organzellen – oder eben in Leberzellen, die sogenannten Hepatozyten. Aktueller Stand der Forschung sind hepatozytenähnliche Zellen, die aus verschiedenen Stammzellen gezüchtet werden. Die große Frage dabei ist, wie sehr diese in Aufbau und Funktion einer echten Hepatozyte entsprechen.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am IfADo – Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund entwickeln in Kooperation mit Partnern aus ganz Europa eine Methode, um solche hepatozytenähnlichen Zellen mit echten Hepatozyten genetisch zu vergleichen. Bei 22.000 Genen pro Zelle ist dies kein einfaches Unterfangen. Der DNA-Aufbau der Hepatozyte ist zwar bekannt, da die Zahl der Gene jedoch sehr groß ist, haben die Forscher sie mittels mathematischer Modelle nach Funktions- und Regulationsprinzipien gebündelt. Beispielsweise gibt es Gene, die für die Bildung von Proteinen wie Stoffwechsellenzymen zuständig sind, andere sind für die Zellreproduktion verantwortlich. Bei einer echten Hepatozyte ist die Bildung von Proteinen wie Cytochrom (P450) und Sulfotransferase enorm wichtig, da sie beim Abbau giftiger Substanzen helfen – einer Hauptaufgabe der Leber. Hingegen sind Gene, die den Zellzyklus bestimmen, bei Leberzellen weniger ausgeprägt.

Die Projektgruppe hat nun mittels mathematischer Modelle die gebündelten Genpäckchen von echten Leberzellen, Stammzellen und sechs verschiedenen, aus Stammzellen gezüchteten hepatozytenähnlichen Zelltypen verglichen. Der Vergleich zeigt, dass die hepatozytenähnlichen Zellen bei bestimmten wesentlichen Genbündeln, die zum Beispiel für die Bildung von Proteinen in der Leber verantwortlich sind, der echten Leberzelle sehr ähnlich sind, bei anderen Gengruppen dafür eher Darmzellen ähneln – zumindest, was ihre Funktion betrifft. Aus den Stammzellen sind also gemischte Zelltypen geworden. Außerdem zeigt die Analyse, welche Mechanismen und Gene für die Ausbildung der unterschiedlichen Zelltypen verantwortlich sind. Mit diesem Wissen können die Forscherinnen und Forscher genau bestimmen, wie weit sich die gezüchteten Zellen von den Stammzellen entfernt haben, ob die Zellen auf dem richtigen Weg sind und welche Genbündel noch stärker entwickelt werden müssen, um einer echten Leberzelle zu entsprechen.

Der Projektgruppe ist damit ein wichtiger Schritt in Richtung Stammzelltherapie bei Lebererkrankungen gelungen. Im Labor gezüchtete Hepatozyten stellen außerdem eine Grundlage für die Testung der Wirkung neuer Medikamente dar und können daher eine wichtige Alternative für Tierversuche werden. Die Ergebnisse aus dem Vergleich sind auch deshalb so wichtig, weil mit hepatozytenähnlichen Zellen bereits Medikamente oder toxische Stoffe getestet werden und man nun besser einschätzen kann, wie vertrauenswürdig die Ergebnisse sind.

Ein derart systematischer Vergleich hat so noch nicht stattgefunden. Die jüngst im „Journal of Hepatology“ erschienenen Ergebnisse bieten demnach eine Blaupause für die Erforschung der Stammzelldifferenzierung bei Leberzellen. Koordiniert wird das Projekt von Dr. Patricio Godoy, Leiter der Nachwuchsgruppe „LivTox“ am IfADo.



Links: Leberzellen (Hepatozyten), rechts: aus Stammzellen gezüchtete, hepatozytenähnliche Zellen. Mit bloßem Auge sind die Unterschiede kaum erkennbar. Ein neues statistisches Verfahren zeigt, wie groß die genetische Ähnlichkeit tatsächlich ist. © IfADo / University of Edinburgh



LEIBNIZ-INSTITUT
FÜR ARBEITSFORSCHUNG
AN DER TU DORTMUND



Originalpublikation:

Godoy, P., Schmidt-Heck, W., Natarajan, K., Lucendo-Villarin, B., Szkolnicka, D., Asplund, A., Bjorquist, P., Widera, A., Stoeber, R., Campos, G., Hammad, S., Sachinidis, A., Damm, G., Weiss, T.S., Nussler, A., Synnergren, J., Edlund, K., Küppers-Munther, B., Hay, D., Hengstler, J.G., Gene networks and transcription factor motifs defining the differentiation of stem cells into hepatocyte-like cells, *Journal of Hepatology* (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.013>

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Jan G. Hengstler
Leiter des Forschungsbereichs Toxikologie
Telefon: + 49 231 1084-348
E-Mail: hengstler@ifado.de

Das IfADo - Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund

erforscht die Potenziale und Risiken moderner Arbeit auf lebens- und verhaltenswissenschaftlicher Grundlage. Aus den Ergebnissen werden Prinzipien der leistungs- und gesundheitsförderlichen Gestaltung der Arbeitswelt abgeleitet. Das IfADo hat mehr als 230 Mitarbeiter/innen aus naturwissenschaftlichen und technischen Disziplinen. Das Institut ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, die 89 selbstständige Einrichtungen umfasst. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 18.100 Personen, darunter 9.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 1,64 Milliarden Euro.